

Precise selection and safety evaluation of antihypertensive drugs during pregnancy based on placental transporter protein expression

Zhang Xiufeng

Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010020, China

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are critical conditions threatening maternal and fetal safety, with personalized precision selection and safety management of antihypertensive drugs being a key clinical focus. Recent studies have highlighted the importance of placental transporter proteins in drug transport and fetal exposure. Significant variations exist in the expression patterns, permeability, and maternal-fetal outcomes of different antihypertensive medications across placental transporters. This systematic review examines the expression profiles of major placental transport proteins (e.g., P-gp, BCRP, OATPs) during pregnancy, analyzes the transplacental transport mechanisms and influencing factors of commonly used antihypertensive drugs (e.g., labetalol, methyldopa, nifedipine), and proposes precision selection principles based on transporter protein expression characteristics. The study emphasizes balanced strategies for maternal blood pressure control and fetal safety, while offering recommendations for optimizing medication selection workflows and implementing individualized risk assessments. These findings aim to provide theoretical foundations and practical guidance for rational antihypertensive drug use and maternal-fetal safety management in pregnancy.

Keywords

pregnancy hypertension; placental transporter protein; drug selection; safety assessment; precision medicine

妊娠期抗高血压药物精准选择及安全性评估——基于胎盘转运体蛋白表达的研究

张秀峰

内蒙古自治区妇幼保健院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010020

摘要

妊娠期高血压疾病(HDP)是威胁母婴安全的重要疾病,抗高血压药物的个体化精准选择与安全性管理是临床关注的热点。近年来,胎盘转运体蛋白在药物转运和胎儿药物暴露中的作用逐渐受到重视。不同抗高血压药物在胎盘转运体表达、通透性及其对母婴结局的影响存在显著差异。本文系统回顾胎盘主要转运体蛋白(如P-gp、BCRP、OATPs等)在妊娠期的表达规律,分析常用抗高血压药物(如拉贝洛尔、甲基多巴、硝苯地平等)通过胎盘的转运机制及影响因素,结合最新临床及分子药理学证据,探讨基于转运体蛋白表达特征的药物精准选择原则。重点评估各类药物对母体血压控制与胎儿安全的平衡策略,并提出药物选择流程优化和个体化风险评估建议。旨在为妊娠期高血压患者抗高血压药物的合理使用和母婴安全管理提供理论依据和实践参考。

关键词

妊娠期高血压; 胎盘转运体蛋白; 药物选择; 安全性评估; 精准医学

1 引言

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)包括妊娠高血压、子痫前期、慢性高血压合并妊娠等多种类型,是全球孕产妇和围产儿发病与死亡的重要原因。适当的抗高血压药物干预对于降低妊娠并发症、保障母婴安全至关重要。然而,妊娠期女性的生理状态特殊,药物代谢

与转运特征与非妊娠期存在显著差异,胎盘作为母体与胎儿之间的重要屏障,其转运体蛋白的表达变化直接影响药物通过胎盘的速度、浓度及胎儿暴露水平。不同药物经胎盘转运的能力、对胎儿的潜在影响以及药效-安全性的平衡,成为妊娠期用药管理中的关键科学问题。

近年来,胎盘转运体蛋白(如P-糖蛋白P-gp、乳腺癌耐药蛋白BCRP、有机阴离子转运多肽OATPs等)在药物跨胎盘转运及药物-药物相互作用中的作用日益受到药理学与临床药学的关注。传统抗高血压药物选择多依赖临床经

【作者简介】张秀峰(1984-),女,中国内蒙古乌兰察布人,本科,副主任药师,从事儿科、妇产科药学研究。

验和指南推荐,忽略了个体化胎盘转运特征带来的母婴风险差异^[1]。随着精准医学理念的发展,基于胎盘分子转运机制的药物筛选与风险评估成为药物安全管理的重要方向。本文将系统梳理胎盘转运体蛋白在妊娠期的表达特点,分析主要抗高血压药物的胎盘转运机制及其安全性证据,探讨妊娠期抗高血压药物精准选择的临床意义与实施路径,并对未来研究与临床实践提出优化建议。

2 妊娠期高血压疾病及药物治疗需求分析

2.1 妊娠期高血压疾病流行病学及危害

妊娠期高血压疾病在全球孕妇中的发病率约为5%~10%,是导致孕产妇死亡及胎儿不良结局的重要原因。其发病机制复杂,包括遗传、免疫、血管内皮功能障碍等多重因素。高血压未得到有效控制将增加胎盘早剥、胎儿生长受限、早产、死胎等风险,对母体和胎儿均构成重大威胁^[2]。因此,科学规范的药物干预和血压管理成为妊娠期高血压综合防治体系的关键环节。

2.2 妊娠期抗高血压药物的基本原则与挑战

妊娠期抗高血压药物选择原则强调既要有效控制母体血压,又要最大程度保障胎儿安全。与非妊娠期不同,孕妇肝肾功能、血容量、酶系统活性及胎盘屏障均发生显著变化^[3]。部分常用降压药(如ACEI、ARB类)因存在明确的致畸或胎儿毒性被禁用。临床推荐首选甲基多巴、拉贝洛尔、硝苯地平等相对安全的药物,但在不同个体中的效果和胎儿风险仍存在较大差异。如何基于分子机制精准选择药物,实现“母婴双安全”,成为学界和临床关注的前沿问题。

2.3 药物胎盘转运特征在妊娠用药中的重要性

胎盘不仅是母体与胎儿物质交换的通道,也是调节药物进入胎儿的关键屏障。胎盘转运体蛋白表达变化,影响药物能否通过胎盘屏障以及进入胎儿循环的浓度。药物在胎盘中的转运能力取决于其理化性质(如分子量、脂溶性)、结合蛋白比例以及与胎盘转运体的亲和性^[4]。了解主要抗高血压药物在胎盘中的转运机制,有助于降低药物性不良结局,实现个体化、精准化的妊娠期药物治疗。

3 胎盘转运体蛋白的主要类型及妊娠期表达特征

3.1 P-糖蛋白(P-gp)的表达与药物外排作用

P-糖蛋白(P-gp)作为ATP结合盒(ABC)转运体家族的关键成员,广泛分布于胎盘绒毛膜上皮细胞,是妊娠期母体与胎儿间药物转运的首要屏障之一。P-gp的生理功能主要表现为将多种外源性药物主动外排,限制其由母体侧进入胎儿循环。妊娠期间,P-gp的表达动态变化明显,孕早期表达相对较高,孕中晚期逐渐下降,这种变化对不同阶段的胎儿保护效能具有调节作用。对于拉贝洛尔、硝苯地平等妊娠期常用抗高血压药物,P-gp的活性直接影响其跨胎盘通透性。若P-gp表达不足或功能障碍,可能导致药物在胎盘中蓄积,增加胎儿暴露风险,甚至诱发药物相关不良结局^[5]。因此,充分认识P-gp在药物外排及胎盘屏障中的作用机制,对于妊娠期药物的精准选择和用药安全评估具有重要指导意义。

3.2 乳腺癌耐药蛋白(BCRP)及其调控功能

BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)是另一类高表达于胎盘的ABC转运体,承担多种药物和内源性物质的外排任务。BCRP在胎盘绒毛膜上皮中表达丰富,其功能受妊娠激素、炎症信号等多种因素调控,对孕期药物安全管理有着关键影响。BCRP不仅能够限制部分抗高血压药物及其代谢物进入胎儿循环,还通过外排有害内源性物质,保障胎儿微环境的稳定。研究发现,BCRP活性降低会显著提高部分药物的胎盘通透性,从而增加胎儿的药物暴露风险。由于个体间BCRP表达差异显著,药物在不同孕妇中的安全边界也会存在个体化变异。因此,临床用药选择时需综合考虑药物是否为BCRP底物,以及孕妇自身的转运体表达水平,以降低不良妊娠结局风险,实现更科学的精准用药管理。

3.3 有机阴离子转运多肽(OATPs)及其他相关转运体

OATPs(Organic Anion Transporting Polypeptides)作为一大类介导有机阴离子跨膜转运的蛋白家族,在胎盘物质交换与药物通路调控中发挥重要作用。OATPs在胎盘的分布具有明显的个体和妊娠阶段差异,其底物涵盖了部分抗高血压药物及多种内外源性有机阴离子。除了OATPs之外,多药耐药相关蛋白(MRPs)、有机阳离子转运体(OCTs)等也参与特定药物或代谢产物的跨胎盘转运。多种转运体协同构建起复杂的胎盘屏障网络,共同调控母体用药对胎儿的影响。阐明这些转运体的表达谱、底物特异性及调控机制,是未来实现妊娠期抗高血压药物个体化、精准化管理的基础,为临床合理用药和母婴安全保障提供分子层面的理论支持。

4 常用抗高血压药物的胎盘转运机制及安全性研究进展

4.1 拉贝洛尔的胎盘转运特征与母婴安全性

拉贝洛尔作为妊娠期高血压的首选 α/β 受体阻断剂,其在胎盘屏障的跨膜转运主要依赖P-gp与BCRP两类关键转运体。大量基础和临床研究表明,拉贝洛尔由于受到P-gp和BCRP的双重主动外排机制的限制,其穿越胎盘进入胎儿循环的能力显著降低,胎儿血药浓度远低于母体。动物实验和大样本临床随访结果均显示,合理剂量下应用拉贝洛尔不仅能有效平稳母体血压,还未见对胎儿生长、分娩方式、围产结局等产生不良影响。该药物的低胎盘通透性特性,在保障降压疗效的同时,显著降低了潜在的胎儿暴露风险。但在实际应用中应重视个体间转运体表达和功能的差异,警惕极端病例长期用药可能对胎盘屏障造成的不良影响,强调动态监测与个体化调整。

4.2 甲基多巴的胎盘通透性及风险评估

甲基多巴因安全性证据充足而成为妊娠期降压治疗的经典药物。其独特的分子结构决定其跨胎盘转运主要依赖 OATPs 等有机阴离子转运体，虽然能够通过胎盘进入胎儿循环，但现有研究证实其母体和胎儿血药浓度均低于常规安全阈值。大规模临床数据和随访研究表明，甲基多巴未显示出明显的致畸作用或对胎儿器官发育的长期负面影响。其对母婴安全性的高度兼容，使其成为绝大多数妊娠高血压患者的首选治疗。但需注意，个别病例中仍可能出现胎盘功能损害、药物相关过敏等罕见不良反应，因此临床用药仍应以动态评估与个体风险防范为前提，保障母婴安全。

4.3 硝苯地平等其他药物的转运机制及应用考量

硝苯地平作为二氢吡啶类钙通道阻滞剂，是妊娠期常用的二线降压药。其跨胎盘转运机制既受 P-gp 主动外排的屏障作用，又与 OATPs 等转运体的介导密切相关，相关体外实验和动物模型显示，胎盘对该药物具有显著的屏障功能。临床证据指出，在推荐剂量和合理管理下，硝苯地平未对胎儿发育及妊娠结局造成明显不良影响，适用于首选药物治疗不足或合并其他并发症的妊娠高血压患者。其他抗高血压药物如部分 β 受体阻断剂、利尿剂等，其胎盘通透性、药代动力学特性及母婴安全性受多重分子与生理因素影响，必须结合具体药物的分子特征、个体转运体表达和临床背景进行全面评估，优化用药策略以实现“母婴双赢”。

5 基于转运体蛋白表达的抗高血压药物精准选择与安全管理

5.1 精准医学视角下药物选择的理论依据

随着分子药理学、基因组学和系统生物学的不断进步，妊娠期抗高血压药物的选择已逐步迈向精准医学时代。传统的药物选择往往依赖临床经验与大样本流行病学数据，难以充分考量个体间的分子差异。精准医学理念下，通过分析孕妇个体的胎盘转运体蛋白表达谱，结合药物分子结构、转运体底物特性及母婴生理状态，实现对药物跨胎盘通透性及胎儿暴露风险的定量预测。现代基因分型、蛋白表达量检测及药物动力学建模等技术手段，为药物的个体化选择与剂量调整提供了科学依据。借助分子标志物筛查和动态生理监测，临床医生可据此优化药物筛选，最大限度兼顾母体降压疗效与胎儿安全，推动妊娠期高血压管理从“群体经验”走向“个体精准”。

5.2 药物选择流程优化与个体化用药策略

基于胎盘转运体表达和药物分子特性的药物选择流程，强调“优选安全、动态评估、个体调整”的全链条管理。在临床决策时，首先应排除已知存在较高胎儿毒性风险的药物类别（如 ACEI、ARB 等），首选胎盘屏障功能强、经实践

证实对母婴安全性较高的药物（如拉贝洛尔、甲基多巴、硝苯地平等）。对于具有特殊遗传背景或存在胎盘功能障碍的个体，应结合基因型分析、药物血药浓度监测及胎盘功能评估，实时调整用药种类和剂量，最大限度减少胎儿暴露与药物相关不良反应。同时，多学科团队的协作至关重要，需整合妇产科、临床药学、分子生物学等领域的专业力量，推动多维数据共享与联合决策，提升妊娠期高血压药物管理的科学化、规范化水平。

5.3 妊娠期抗高血压药物安全性动态监测与风险评估

妊娠期抗高血压药物的安全性管理应贯穿于用药全程，实施动态、多指标、个体化的风险评估与监测。临床过程中需密切关注母体血压变化、肝肾功能、胎儿生长发育及药物不良反应，及时发现潜在的安全隐患。动态监测胎盘转运体表达水平变化，有助于及时评估药物通透性和胎儿药物暴露风险。依托多中心大数据平台，系统收集和分析妊娠期用药安全数据，结合人工智能等前沿工具完善风险预测模型，为临床决策和个体化管理提供循证依据。此外，加强患者教育和个体风险沟通，提升孕妇自我监护和依从性，是保障妊娠期高血压药物全流程安全管理的重要环节。

6 结语

妊娠期高血压的抗高血压药物管理是一项高度复杂且风险敏感的临床任务。胎盘转运体蛋白在药物跨胎盘转运中的关键作用，为实现个体化、精准化的药物选择和安全性评估提供了分子基础。临床应充分认识不同抗高血压药物的转运机制及安全性差异，依据胎盘转运体表达特征科学制定用药策略。未来需加强多学科合作，完善基于大数据和精准医学的妊娠期用药风险评估体系，推动药物基因组学、分子药理学等前沿技术在妊娠高血压管理中的转化应用，为母婴健康保驾护航。

参考文献

- [1] 王哲. 维生素D对妊娠糖尿病小鼠胎盘组织中蛋白酪氨酸磷酸酶-1B、磷脂酰肌醇3激酶及葡萄糖转运体-4表达的影响[D]. 遵义医科大学, 2020.
- [2] 陈韵洁, 张晨, 谭娟. 脂肪酸转运体蛋白 FATP4、CD36、FABP1 在妊娠期肝内胆汁淤积胎盘中表达研究[J]. 中外医疗, 2020, 39(15):30-31+46.
- [3] 杜志欣, 王悦阳, 杨丽萍, 等. 孕期应激通过降低大鼠胎盘氨基酸转运体表达损害子代认知发育[J/OL]. 南方医科大学学报, 1-8[2025-09-14].
- [4] 熊哲蕾. 合胞素对胎盘脂肪酸转运功能的影响[D]. 汕头大学, 2022.
- [5] 白梦如. 基于脂肪酸氧化和转运相关蛋白调控机制的妊娠期母体脂代谢变化研究[D]. 浙江大学, 2019.